Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité
zu Berlin, Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann.

Über den Einfluß des Nebennierenrinden-extraktes auf Blutdruck, Blutzuſammenſetzung und Stoffwechſel (Blutzucker und Choleſterin)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Bernhard Hesse
appr. Arzt aus Wiesbaden

Tag der Promotion: 1. 12. 1934

1934

Druck: Heinrich Pöppinghaus, o. H.-G., Bochum-Langendreer.

54

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Gocht.
Referent: Priv.-Doz. Dr. Stroebe.
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann.

Als im Jahre 1855 der englische Arzt Thomas Addison zum ersten Male das später nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieben hatte, wandte sich das Interesse der wissenschaftlichen Forschung dem Studium der Nebennierenpathologie zu. Schon ein Jahr später fand Brown-Sequard, daß die Nebenniere ein lebenswichtiges Organ darstellte, indem er die Beobachtung machte, daß die Exstirpation beider Nebennieren in kurzer Zeit den Tod der Versuchstiere zur Folge hatte. Obwohl man gleich daran ging, den lebensnotwendigen Bestandteil zu finden, gelang es erst 1884 Oliver und Schaefer, an dem Produkt der Marksubstanz, dem Adrenalin, eine blutdrucksteigernde Wirkung nachzuweisen. Allmählich mehrten sich die Beobachtungen über das Adrenalin, die alle ein Gemeinsames hatten: die Reizung des sympathischen Nervensystems. 1901 stellte Takamine zum ersten Male das Adrenalin synthetisch her. Damit schien das wichtigste Inkret der Nebenniere gefunden zu sein, jedoch ging man noch von der Vorstellung aus, daß Mark und Rinde trotz der Verschiedenheit ihrer entwicklungsgeschichtlichen Herkunft eine funktionelle Einheit darstellten. Es ist das Verdienst Biedl's, nachgewiesen zu haben, daß auch die alleinige Ausschaltung der Nebennierenrinde den Tod des Versuchstieres zur Folge hat und daß es nicht gelingt, rindenlose Tiere mit Zufuhr von Adrenalin am Leben zu erhalten. Damit wurde zum ersten Male auch die funktionelle Verschiedenheit von Nebennierenmark und -rinde bekannt und man wandte sich jetzt auch dem Studium der Letzteren zu. Aus der Beobachtung heraus, daß man den Morbus Addison durch Gaben von Adrenalin auf die Dauer nicht in günstigem Sinne beeinflussen kann, daß es nicht gelingt, den letalen Ausgang dieser Erkrankung durch solche Maßnahmen zu verhindern, kam man auf den Gedanken, daß es sich beim Morbus Addison nicht ausschließlich um ein Fehlen, bezw. eine Minderproduktion des Adrenalins handeln könne. Diese Beobachtungen wurden belegt durch Sektionsbefunde voll ausgebildeter Addison-Fälle, bei denen sich eine isolierte Zerstörung der Nebennierenrinde ergab*). Man erkannte nun, daß eine

*) Bauer, Bittorf, Hansemann, Karakascheff sowie Roloff.

wichtige Ursache des Morbus Addison in der gestörten Funktion des Nebennierenrindenapparats zu suchen sei. Für diese Annahme sprechen die Erfolge, die Rowntree, Greene, Ball, Swingle und Pfiffner bei der Behandlung von 20 Addison-Fällen mit Extrakten aus Nebennierenrinde hatten. Es gelang in 17 Fällen, die Krankheitssymptome wesentlich zu bessern und die Kranken am Leben zu erhalten. In 2 schweren Fällen trat der Tod ein, ehe genügend große Mengen des Rindenextrakts verabreicht werden konnten, ein Fall war ein Mißerfolg trotz reichlicher Dosen. Goldzieher behandelte einen Fall von Neugeborenen mit schwerem Krankheitsbild von Nebennierenausfall auf Grund eines großen Nebennierenhämatoms mit Rindenextrakt und konnte nach 14 Tagen vollständiges Verschwinden der Erscheinungen beobachten. Das Kind wurde später geheilt entlassen. Bauer und Buttu hatten allerdings in einem Fall von Addison weder mit Cortigen (Richter) noch mit Cortin (Degewop) einen objektiv faßbaren Erfolg, wenn auch eine subjektive Besserung einzelner Symptome eintrat.

Auch für eine Steigerung der Funktion der Nebennierenrinde gibt es bestimmte Krankheitszeichen. Hier machen sich hauptsächlich die engen Beziehungen der Nebennieren zu den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion, insbesondere den Keimdrüsen bemerkbar. Zahlreiche klinische und anatomische Befunde von Nebennierenrindenadenomen und -adenocarcinomen — allerdings nur von diesen beiden Geschwulsttypen — gestatteten die Aufstellung des Krankheitsbildes der Hyperfunktion der Nebennierenrinde. Tritt die Überfunktion bereits in der Kindheit auf, so ergibt sich das Krankheitsbild der Pubertas praecox, das durch eine krankhaft beschleunigte Entwicklung des gesamten Körpers, insbesondere der Geschlechtsorgane gekennzeichnet ist. Eine Reihe der Beobachtungen dieser Krankheit gehen dahin, daß es zur Ausbildung der dem anderen Geschlecht eigenen sekundären Geschlechtsmerkmale kommt. Ähnlich ist das Bild, wenn die gesteigerte Rindenfunktion erst einsetzt, wenn der befallene Organismus sein Wachstum bereits beendet hat. Bei Frauen, bei denen dieses Krankheitsbild ungleich häufiger ist, als beim Manne, tritt ein ungewöhnliches Wachstum von Haaren am ganzen Körper ein, das man mit „Hirsutismus" bezeichnet hat. Eine andere Erscheinungsform ist der „Virilismus", der zu einer deutlichen Umgestaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale, oft auch der äußeren Genitalien selbst führt.

Aus diesen Krankheitsbildern, dem des Morbus Addison einerseits, der Pubertas praecox und des Hirsutismus bezw.

Virilismus andererseits, kannte man die Wirkung der Unter- und Überfunktion der Nebennierenrinde im Organismus bereits seit längerer Zeit (wobei nochmals betont sein soll, daß der Morbus Addison nicht ausschließlich auf den Ausfall der Rindenfunktion zurückzuführen ist). Neuerdings hat man Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Zentralnervensystem entdeckt. Mac Carrison beobachtete an B-avitaminotischen Tauben, bei denen eine zunehmende Atrophie sämtlicher Körperorgane das Krankheitsbild charakterisiert, daß allein die Nebennieren an Größe zunehmen. Verzar und Peter nahmen exakte Messungen vor, bei denen sich herausstellte, daß an der Hypertrophie der Nebenniere nur die Rinde beteiligt ist, und zwar in einem Grade von bis zu 50% Zunahme (gemessen vergleichsweise an dem einzig unverändert bleibenden Organ, dem Bulbus oculi). Schmitz und Reiss konnten diese Beobachtungen bestätigen und behandelten einen Teil der nur mit poliertem Reis gefütterten Tauben mit Extrakten aus Nebennierenrinde. Dabei gelang es ihnen, nicht nur die Vergrößerung der Rinde hintanzuhalten, sondern auch die gleichzeitig auftretende Hypercholesterinämie zu verhindern. Schließlich besserte sich auch die Polyneuritis und die Tiere wurden wieder munter. Schmitz und Reiß zogen daraus den Schluß, daß die Beteiligung des Zentralnervensystems am Krankheitsbild der Beri-Beri auf einer Unterfunktion der Nebennierenrinde beruhe und daß deren Hypertrophie eine kompensatorische sein müsse.

Extrakte aus Nebennierenrinde sind von zahlreichen Forschern bereits hergestellt worden. Doch zeigte sich im Anfang, daß sie alle noch Adrenalin enthielten. Swingle und Pfiffner gelang es zum ersten Male, adrenalinfreie Extrakte herzustellen (auf ihrem Verfahren beruht das Präparat „Eucortone", das heute von Allen und Hanbury in London fabrikmäßig hergestellt wird). Auch Zweemer und Schmitz und Milbradt sowie Goldzieher konnten an ihren Extrakten chemisch und biologisch Adrenalinfreiheit nachweisen. Heute gibt es außer dem oben Erwähnten noch eine Anzahl von Fabrikpräparaten („Cortisupren", Labopharma, Charlottenburg, „Cortigen", Richter, Budapest, „Cortin", Degewop, Berlin u. a. m.), die von den meisten Untersuchern angewandt worden sind, nur wenige stellten den Extrakt selbst her.

Um zu erfahren, welche Wirkungen der Rindenanteil der Nebenniere im Organismus hervorruft, ging man vielfach von der Adrenalinwirkung aus, die ja weitgehend bekannt ist.

Die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin kennt man seit Oliver und Schaefer. Sie beruht wahrscheinlich auf einer

Kontraktion der kleinen Gefäße, die durch direkten peripheren Reiz bedingt ist. Billigheimer unterscheidet 3 Typen der Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck, den sympathischen, bei dem systolischer und diastolischer Blutdruck rasch ansteigen, den parasympathischen, bei dem die gegenteilige Reaktion eintritt, und den Mischtypus, der durch geringe Ausschläge des systolischen Druckes nach oben oder unten und durch Gleichbleiben oder geringes Absinken des diastolischen Druckes gekennzeichnet ist. Dresel gibt im Wesentlichen 2 Typen an, den sympathicotonischen, bei dem es zu einem raschen, den vagotonischen, bei dem es zu einem langsamen Ansteigen des Blutdrucks kommt. Unter Zugrundelegung der Billigheimer'schen Einteilung fand Guggenheim bei 20 Gesunden von den beiden extremen Typen je 2, die übrigen 16 Fälle waren Mischtypen.

Auf der Fähigkeit, das Glykogen in der Leber zu mobilisieren, beruht die Eigenschaft des Adrenalins, den Blutzucker zum Ansteigen zu bringen. Man hat auch hier wieder versucht, je nach der Form der Hyperglykämiekurve verschiedene Typen aufzustellen, doch hat sich gezeigt, daß diese mit den bei der Blutdruckwirkung gefundenen nicht übereinstimmen. Billigheimer, Cahn und Steiner, Falta, Newburgh und Nobel, sowie Guggenheim sehen diese Tatsache als einen Beweis dafür an, daß der Grad der Leistung des Adrenalins bei seinen verschiedenen Wirkungen am gleichen Organismus voneinander unabhängig ist.

Weniger einheitlich sind die Befunde, die über die Wirkung des Adrenalins auf den Cholesteringehalt des Blutes an Menschen und Versuchstieren erhoben worden sind. An Menschen und Kaninchen sahen Alessandri, Jakobsohn und Rothschild, Kameda, Loew und Pfeiler, Mazzeo*), Neumark, Schmitz und Kuehnau, Vazaturo sowie Wacker und Hueck Steigerung des Blutcholesterins nach Adrenalininjektion. Himmelweit findet bei Stoffwechselgesunden nach Adrenalin einen Antagonismus der Cholesterin- und Lecithinwerte im Blut. Bei normal auf Adrenalin reagierenden Gesunden (Dresel) steigt das Cholesterin und fällt das Lecithin, bei Menschen mit paradoxer Reaktion (Dresel) tritt die umgekehrte Wirkung ein: Senkung des Cholesterin- und Steigerung des Lecithinspiegels. Bauer und Sutetzki fanden im Tierversuch anderthalb Stunde nach Injektion von 1 mg Suprarenin keine Veränderung der Blutlipoide und ebensowenig

*) Mahnert, Messini.

gelang es Kawaguchi**) an Kaninchen, weder mit kleinen noch mit großen Dosen über 24 Stunden den Cholesterinspiegel zu beeinflussen. Schmitz und Milbradt konnten bei Kaninchen eine Stunde nach Injektion von 1 mg Adrenalin ebenfalls keine Veränderung des Blutlipoidspiegels feststellen. Guggenheim's Ergebnisse an 20 stoffwechselgesunden Personen nach 1 mg Suprarenin sind folgende: der Cholesterinspiegel steigt an in 9, bleibt unverändert in 4 und sinkt ab in 7 Fällen. Alpern und Collazo sahen an Hunden nach Adrenalininjektion sogar eine Cholesterinsenkung auftreten, Tutkewitsch konnte diesen Befund an Kaninchen bestätigen, desgleichen Remesow an Hunden und Kaninchen.

Weitaus eindeutiger sind die Untersuchungsergebnisse, die man nach Adrenalininjektion bezüglich der Blutzusammensetzung erhalten konnte. Die roten und weißen Blutkörperchen werden im strömenden Blut vermehrt gefunden. Barcroft zeigte, daß dieser Befund auf eine Ausschwemmung der roten und weißen Blutkörperchen aus den Depots, vor allem aus der Milz zurückzuführen ist, die sich auf Adrenalin zusammenzieht. Im Blutbild finden wir eine prozentuale Zunahme der Lymphozyten. Niemals wird beim Gesunden ein Auftreten von Jugendformen beobachtet.

Die Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf den Blutdruck hat Goldzieher an Kaninchen untersucht. Er fand bei intravenöser Injektion des „Interrenins" (eigene Herstellung) eine deutliche Senkung des arteriellen Blutdrucks und es gelang ihm, bei gleichzeitiger Injektion der entsprechenden Dosis Adrenalin Blutdruck und Pulsfrequenz unverändert zu finden. Er schließt daraus auf einen Antagonismus des Nebennierenrindenextrakts und des Adrenalins bezüglich ihrer Blutdruckwirkung. Schmitz und Milbradt sahen nach 0,5 ccm Cortisupren (Labopharma) am Kaninchen ebenfalls eine deutliche Blutdruckherabsetzung. An einer Reihe von Patienten mit Myasthenia gravis pseudoparalytica konnten Bernhard und Simpson nach intravenöser Injektion von 10 ccm Eucortone (Allen und Hanbury) keinerlei Einwirkung auf den Blutdruck feststellen.

Über den Einfluß des Nebennierenrindenextrakts auf den Blutzuckerspiegel äußert sich Zweemer, der im Tierversuch ein Ansteigen des Blutzuckers findet. Die übrigen Untersucher, Bauer und Buttu, Bernhardt und Simpson, Goldzieher sowie Schmitz und Milbradt, konnten weder beim

**) Sowie Steinitz.

Menschen noch bei Tieren eine Wirkung des Rindenextrakts auf den Zuckerspiegel im Blut feststellen. Koehler untersuchte die Zuckerausscheidung beim pankreaslosen Hund nach subkutaner Injektion eines selbst hergestellten Extrakts aus Nebennierenrinde. Dabei fand er eine Verringerung der Zuckerausscheidung, während sie sich im Kontrollversuch mit Epinephrin steigern ließ.

Eine Senkung des Blutcholesterinspiegels nach Nebennierenrindenzufuhr wird von den meisten Autoren angegeben, (Bauer und Buttu, Goldzieher, Reiß, Reiß und Herzog, Schmitz und Kuehnau, Schmitz und Milbradt sowie Bauer und Medvej). Goldzieher findet im Tierversuch nach Injektion seines Interrenins eine Senkung des Cholesterinspiegels von bis zu 50%, der Tiefpunkt liegt bei 1 Stunde nach der Injektion. Schmitz und Milbradt berichten beim Kaninchen nach Cortisupren und einem Rindenpräparat eigener Herstellung ebenfalls über eine bedeutende Senkung des Blutcholesterins, die durch Fettfütterung zu erzeugende Steigerung wird unterbrochen. Aus den Interrenalkörpern der Selachier haben Reiß und Herzog einen Extrakt hergestellt, der ebenso wie Nebennierenrindenextrakt eine Herabsetzung des Cholesterinspiegels im Blut von Versuchstieren bewirkt. Sehr aufschlußreich sind die Tierversuche von Reiß, der nach einmaliger Injektion von Nebennierenrindenextrakt eine Senkung des Blutcholesterinspiegels erzielte, die ausblieb — oder zum mindesten stark gehemmt wurde —, wenn er bei den Tieren vorher das reticuloendotheliale System mit Tusche blokiert hatte. Des weiteren fand er nach Applikation von Rindenextrakt eine Anreicherung des Cholesterins im Körper von Mäusen. Aus diesen Befunden scheint ihm eine cholesterinfixierende Wirkung des Nebennierenrindenextrakts erwiesen. Dieser Ansicht stimmen Bauer und Medvej bei, die einen Fall von abnorm niedrigem Serumcholesteringehalt bei einem 9jährigen Mädchen mit Interrenalismus (Zeichen von Pubertas praecox mit virilem Behaarungstyp) beschreiben, der auf Injektion von Cortin (Degewop) von einem Nüchternwert von 64 mg% in 3 Stunden auf 30 mg% absank. Im Gegensatz zu diesen Befunden von Cholesterinsenkung finden Collazo, Maranon, Roda, Torres an Menschen, Hunden und Kaninchen eine Steigerung des Cholesterins nach Nebennierenrindeninjektion. Maranon untersuchte zahlreiche Patienten mit Nebenniereninsuffizienz. Dabei konnte er nachweisen, daß in einem gewissen Prozentsatz die Cholesterinämie weit geringer ist, als bei anderen Krankheitsbildern beobachtet werden konnte. In Fällen von Hyper-

funktion der Nebennierenrinde wurde dagegen häufig Hypercholesterinämie gefunden. Bernhardt und Simpson sahen bei den bereits zitierten Untersuchungen von Patienten mit Myasthenia gravis pseudoparalytica nach Eucortone einen raschen Anstieg des Blutcholesterins von im Durchschnitt 180 auf 250 mg%, der zwischen 90 und 120 Minuten am höchsten war. Allerdings sahen sie anschließend manchmal einen ebenso raschen Abfall der Werte unter den Ausgangswert.

Es sei hier noch kurz über die bisherigen Befunde des Serumcholesterinspiegels nach einseitiger Nebennierenexstirpation berichtet. Bei verschiedenen Tieren sahen Grigaut, Joelson und Shorr, Landau und Rothschild, Shiwa, Tokuno sowie Wacker und Hueck Erhöhung des Blutcholesterins, während Baumann und Holly, Randles und Knudson sowie Rogoff und Stewart keinen eindeutigen Befund über Veränderungen des Cholesterinspiegels an einseitig nebennierenexstirpierten Tieren erheben konnten.

Die Wirkung des Nebennierenrindenextrakts auf die Blutzusammensetzung ist auch mehrfach untersucht worden. Bauer und Buttu konnten an Menschen keine Veränderungen des roten und weißen Blutbildes finden, während Goldzieher im Tierversuch eine Beeinflussung des Blutbildes im gegensätzlichen Sinne wie durch Adrenalin feststellt. Bernhardt und Simpson beobachteten bei ihren Patienten eine Steigerung der Eosinophilen und Lymphozyten. Catel konnte bei anämischen Säuglingen durch Verfütterung von täglich 6 g roher Nebennierenrinde, die er in Breiform der Flaschenmilch zusetzte, in 14 Tagen eine Steigerung der Erythrozyten um 1 Million erzielen. Nach größeren Dosen kam es sogar zu einer Polyglobulie, auch wurde mitunter eine Zunahme der Lymphozyten gefunden. Zucker beobachtete einen Fall von Nebennierencarcinom mit deutlichen Zeichen der Überfunktion der Nebennierenrinde, der mit Polycythämie einherging, Bingel und Winkel sahen ähnliche Fälle.

Wegen der Uneinigkeit über die Beobachtungen des Blutcholesterins wurde in einigen eigenen Versuchen die Frage zu beantworten versucht, ob nach intramuskulärer Injektion von Nebennierenrindenextrakt an stoffwechselgesunden Personen in einer Beobachtungszeit von 3 Stunden regelmäßige Schwankungen im Serumcholesterin auftreten, wobei besonders das Verhältnis des freien Cholesterins zu den Estern berücksichtigt wurde. Hierzu wurde das Präparat „Pancortex“ der Firma Dr. Georg Henning, Berlin-Tempelhof, in Mengen von 1 bis 5 ccm

(in einem ccm sind 20 g Nebennierenrinde verarbeitet) verwandt. Das Präparat ist nach Angabe der Firma frei von Cholin. Um zu prüfen, ob es auch adrenalinfrei ist, wurden gleichzeitig Blutzucker, Blutdruck und Blutbild untersucht. Bei Auszählung der Blutausstriche fiel auf, daß nach Injektion von Pancortex auffallend viele Thrombozyten vorhanden waren. Das gab Veranlassung, dann auch regelmäßig die Thrombozytenzahl während der gleichen Beobachtungszeit zu bestimmen.

Das Verhalten der Blutplättchen auf Injektion von Adrenalin ist vielfach untersucht worden. Man findet eine Steigerung der Plättchen, die zeitlich und numerisch mit der Zunahme der Erythrozyten und Leukozyten zusammenfällt. Nach Milzexstirpation beim Kaninchen (Tsunashima und Yoshinaka) und beim Morbus Banti (Benhamou und Nouchy) bleibt die Zunahme der Thrombozyten aus. Rheindorf und Walter sahen eine Vermehrung innerhalb der ersten 15 Minuten nach Injektion von 1 mg Suprarenin auf das Doppelte des Ausgangswertes, nach einer halben Stunde waren die Zahlen wieder zur Norm abgesunken, um 1 Stunde nach der Injektion wieder leicht anzusteigen. Hier wurde eine starke Vermehrung der Reiz- bezw. Regenerationsformen angetroffen. Den ersten Gipfel führen sie auf die Milzkontraktion zurück, beim zweiten, der auch eine qualitative Änderung zeigt, denken sie an eine Reizung des Knochenmarks. Für diese Auffassung spricht, daß sie bei Menschen mit Splenomegalie und bei milzlosen Kaninchen nur den zweiten, bei einer Milzdusche bei Gesunden dagegen nur den ersten Gipfel beobachten konnten.

Als Ergänzung zu den Beobachtungen mit Nebennierenrindenextrakt wurden unter gleichen Bedingungen 5 Stoffwechselgesunde nach Injektion von 1 mg Suprarenin subkutan untersucht und dabei Blutdruck, Blutzucker und Cholesterin bestimmt.

Methodik.

Bestimmung des Blutdrucks nach Riva-Rocci, zuerst nach viertelstündiger Ruhe vorher und unmittelbar nach der Injektion, weiterhin alle 10 Minuten während einer Stunde.

Blutzucker: Methode nach Hagedorn-Jensen. Es wurden stets Doppelbestimmungen ausgeführt. Die Fehlergrenze der Methode liegt bei 5 mg. Bestimmung vor der Injektion des Nebennierenrindenextrakts in nüchternem Zustand, dann 15, 30, 60 und 180 Minuten nach der Injektion.

Cholesterin: Methode nach O. Mühlbock und C. Kaufmann (Biochem. Zeitschr. 233 (1931)). Die Methode stützt sich auf

die Windaus'sche Digitoninfällung, die Bestimmung geschieht auf nephelometrischem Wege. Im Blutserum wird das Gesamtcholesterin und das freie Cholesterin bestimmt und daraus die Cholesterinester errechnet. Die Schwankungsbreite beträgt 10%. Diese verhältnismäßig große Zahl beruht einmal auf der Tatsache, daß der Cholesterinspiegel im Blute des Menschen keineswegs eine so konstante Größe ist, wie etwa der Blutzucker und weiterhin darauf, daß bei der Aufarbeitung mit einer gewissen Fehlergrenze gerechnet werden muß. Es wurden stets Doppelbestimmungen ausgeführt. Die Beurteilung der Schwankungen im Cholesterinspiegel während des Ablaufes von 3 Stunden richtet sich im Folgenden nach der Grundlage einer Fehlergrenze von 10% nach oben und unten gerechnet vom Ausgangswert. Nur Veränderungen außerhalb dieser Breite können als gesichert angesehen werden. Es wird besonders auf Tabelle 7 hingewiesen. Hier sind im Leerversuch die eben beschriebenen Schwankungen des Cholesterinspiegels ersichtlich. Der Normalwert im Serum beträgt zwischen 150 und 200 mg% Gesamtcholesterin mit einem Mittelwert von 180 mg%. Davon sind 60—70%, am häufigsten um 66% verestert. Zur Entnahme des Venenblutes für die Reihenbestimmungen des Cholesterins wurde eine Dauerkanüle in die Kubitalvene eingeführt, aus der gleichzeitig auch das Blut zur Blutzuckerbestimmung entnommen wurde. Für die Cholesterinbestimmung sind etwa 10 ccm Blut erforderlich, das zur Serumgewinnung zentrifugiert wurde. Die Blutentnahmen zur Cholesterinbestimmung erfolgten zu den gleichen Zeiten wie beim Blutzucker angegeben.

Blutbild: Auszählung der Erythrozyten und Leukozyten nach der üblichen Methode in der von Schilling angegebenen Zählkammer. Färbung der Ausstriche zur Differenzierung der weißen Zellen nach May-Grünwald und Giemsa Bestimmung der Plättchenzahl nach der Methode von Fonio. Blutentnahme aus der Fingerbeere.

Die Beobachtungen wurden in nüchternem Zustande an stoffwechselgesunden und nicht leberkranken Männern in mittlerem Lebensalter durchgeführt. Auch bei denjenigen Untersuchten, die einen von der Norm abweichenden Nüchtern-Cholesteringehalt im Blute zeigten, lagen faßbare Stoffwechselerkrankungen nicht vor, sodaß wir eine Ursache für den nicht normalen Cholesterinspiegel nicht angeben können. Der erhöhte Wert in Fall 5 ist wahrscheinlich auf das hohe Lebensalter (70 Jahre) des Untersuchten zurückzuführen, da von verschiedenen Untersuchungen bekannt ist, daß der Cholesterinspiegel in zunehmendem Alter steigt.

Außerdem wurden 3 Addisonkranke und eine Patientin mit essentieller Thrombopenie untersucht.

Ergebnisse.

Die 11 stoffwechselgesunden Personen, bei denen verschiedene Mengen (1—5 ccm) Pancortex injiziert wurden, hatten sämtlich einen normalen Blutdruck. Während der Beobachtungszeit über 1 Stunde nach der Injektion traten außerhalb der Fehlergrenze liegende Schwankungen bei den Messungen nicht ein. Sowohl der systolische wie der diastolische Druck entfernte sich nur um wenige mm Hg vom Ausgangswert. Aus gelegentlichen, etwas größeren Schwankungen (Fall 6: Abfall von 130 auf 112 mm Hg nach 10 Minuten) oder bei Fall 7 (ebenfalls ein Abfall von 130 auf 105 mm Hg nach 50 Minuten) können wir keinen entscheidenden Schluß ziehen. Die Schwankungen im diastolischen Druck sind außerordentlich gering. Vergleicht man diese Beobachtung über Pancortex mit dem Blutdruckverhalten nach Adrenalin, so geht daraus mit Sicherheit, wie die Vergleichsuntersuchungen (Tabelle 1, Fall 12 bis 16) zeigen, hervor, daß die Erhöhung des systolischen Blutdruckes nach Pancortex stets ausbleibt. Zu den Adrenalinversuchen ist noch zu bemerken, daß Fall 12 ohne wesentliche Blutdrucksteigerung reagiert hat und daß im Falle 15 nur ein sehr kurz andauernder Hypertonus auftrat. Auch bei größeren Reihenuntersuchungen anderer Autoren ist aufgefallen, daß zuweilen die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin ausbleiben kann (z. B. Billigheimer, Dresel). Auch bei den 3 untersuchten Kranken mit Morbus Addison hat sich nach der Injektion von Pancortex in Mengen bis zu 3 ccm keine nennenswerte Schwankung des Blutdrucks ergeben (Tabelle 1, Fall 17—19), denn die einmalige Beobachtung des Absinkens des Blutdrucks bei Fall 17, einem stark fortgeschrittenen und ausgesprochen adynamischen Krankheitsbild möchten wir nicht auf die Wirkung des Präparats beziehen, sondern auf den Kreislaufkollaps, der — vielleicht mitbedingt durch eine vorangegangene Venenpunktion — auftrat.

Tabelle 1: Verhalten des Blutdrucks nach Pancortexinjektion bei Stoffwechselgesunden.

Fall:		1	2	3	4	5	6
vor	Inj.	115/70	115/80	110/70	125/90	125/70	130/80
nach	Inj.	120/75	115/80	105/65	125/90	120/70	120/80
nach	10'	120/75	110/75	120/80	125/90	120/70	112/76
	20'	120/75	108/75	110/70	125/90	125/70	116/80
	30'	120/75	104/74	110/70	125/90	120/70	125/84
	40'	120/75	105/75	110/70	125/90	115/70	115/75
	50'	125/75	105/75	110/70	125/90	115/70	110/75
	60'	120/75	115/80	110/70	125/90	120/70	115/85

Fall:		7	8	9	10	11
vor	Inj.	130/74	105/75	120/70	100/74	135/80
nach	Inj.	130/74	—	120/70	104/70	—
nach	10'	118/70	98/72	115/65	100/66	140/85
	20'	120/72	95/68	120/65	100/64	135/85
	30'	115/70	108/74	120/65	96/62	135/90
	40'	108/66	105/75	110/60	98/62	130/90
	50'	105/60	95/70	120/65	92/60	125/85
	60'	115/65	100/75	120/60	94/66	130/85

Verhalten des Blutdrucks nach Pancortexinjektion bei Kranken mit Morbus Addison.

Fall:		17	18	19
vor	Inj.	95/65	115/75	100/68
nach	Inj.	98/68	125/80	98/66
nach	10'	94/55	110/80	98/68
	20'	85/55	125/85	104/70
	30'	—	110/75	100/70
	40'	90/64	102/70	96/64
	50'	90/65	110/76	102/70
	60'	94/60	110/74	100/70

Verhalten des Blutdrucks nach Adrenalininjektion bei Stoffwechselgesunden.

Fall:		12	13	14	15	16
vor	Inj.	110/70	128/80	120/75	115/75	115/70
nach	Inj.	113/70	130/80	125/75	155/82	120/75
nach	10'	117/70	135/78	130/75	115/78	132/73
	20'	108/70	153/75	140/75	125/75	143/70
	30'	103/70	142/80	128/75	125/74	143/68
	40'	105/70	135/80	120/75	115/70	139/70
	50'	105/74	127/80	115/75	120/75	125/70
	60'	105/70	127/80	118/76	115/75	120/70

Tabelle 2: Wirkung von Pancortex bei Stoffwechselgesunden mit niedrigem Cholesterin-Nüchternwert.

Lfd. Nummer	Alter u. Geschl.	ccm Pancortex	Blutzucker mg %	Gesamtcholesterin mg %	Freies Cholesterin mg %	Cholesterin-Ester mg %	Ester %	Erythrozyten in Tausend	Leukozyten in Tausend	Lymphozyten prozentual	Thrombozyten in ccm Absolute Zahl	Zeit nach der Injektion
1	m	1	104	108	43	65	60	4600	6.3	24		nüchtern
	40		85	125	36	89	71	—	6.5	20	—	nach 15 „
			94	106	40	66	62	—	—	—	—	30 „
			104	167	48	119	71	—	—	—	—	60 „
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	120 „
			97	157	55	102	65		—	—	—	180 „
2	m	2	82	130	55	75	57	53 0	4.2	32	132500	nüchtern
	39		88	122	54	68	56	5820	4.8	46	250260	nach 15 „
			86	156	52	104	66	5680	3.6	38	363520	30 „
			72	158	56	102	64	5420	3.2	34	433600	60 „
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	120 „
			82	159	56	103	64	—	—	—	—	180 „
3	m	5	87	149	58	91	61	4230	8.2	29	224500	nüchtern
	55		75	167	58	109	65	4380	8.8	34	282430	nach 15 „
			82	172	59	113	65	412o	8.6	36	308970	30 „
			84	188	63	125	66	4180	7.8	33	300590	60 „
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	120 „
			86	169	63	106	62	—	—	—	—	180 „

Tabelle 3: Wirkung von Pancortex bei Stoffwechselgesunden mit hohem Cholesterin-Nüchternwert.

4	m	1	98	236	76	160	67	4200	5.3	—	—	nüchtern
	40		98	177	80	97	54	—	5.4	—	—	nach 15 „
			98	211	69	142	67	—	—	—	—	30 „
			94	215	77	138	64	—	—	—	—	60 „
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	120 „
			89	208	74	134	63	—	—	—	—	180 „
5	m	5	93	237	97	140	59	4120	5.8	28	204420	nüchtern
	70		90	170	72	98	57	4440	5.6	35	218610	nach 15 „
			93	204	74	130	63	4280	6.2	37	284640	30 „
			95	215	81	134	62	4180	6.0	32	309380	60 „
			—	—	—	—	—	4120	5.8	29	302430	120 „
			93	246	76	170	69	4340	6.2	30	284760	180 „

Tabelle 4: Wirkung von Pancortex bei Stoffwechselgesunden mit normalem Cholesterin-Nüchternwert.

Lfd. Nummer	Alter u. Geschl.	ccm Pancortex	Blutzucker mg %	Gesamtcholesterin mg %	Freies Cholesterin mg %	Cholesterin-Ester mg %	Ester %	Erythrozyten in Tausend	Leukozyten in Tausend	Lymphozyten prozentual	Thrombozyten in cmm ganze Zahl	Zeit nach der Injektion
6	m	3	81	217	72	145	66	4680	5.0	27	266760	nüchtern
	38		84	219	72	147	67	4750	7.2	35	326000	nach 15 „
			84	220	68	142	68	4520	6.2	36	424880	30 „
			79	233	79	154	66	4660	6.0	38	447360	60 „
			—	—	—	—	—	4510	5.8	22	446490	120 „
			—	196	69	127	63	4470	6.4	24	392390	180 „
7	m	5	96	186	62	124	66	5140	5.6	29	145820	nüchtern
	24		96	169	50	119	70	5450	5.2	38	218600	nach 15 „
			101	169	62	107	63	5210	4.8	39	380420	30 „
			106	166	61	105	63	5120	4.8	36	396400	60 „
			—	—	—	—	—	5020	5.2	34	364600	120 „
			106	174	52	122	70	5180	5.2	30	302460	180 „
8	m	5	89	191	62	129	68	4950	6.2	26	184000	nüchtern
	44		84	195	61	134	69	5720	6.8	35	274300	nach 15 „
			85	190	74	116	61	5080	5.8	38	308100	30 „
			84	192	61	131	68	5000	5.4	38	302640	60 „
			—	—	—	—	—	5120	5.8	34	298440	120 „
			85	179	69	110	61	5080	5.2	40	267320	180 „
9	m	5	102	177	61	116	65	4440	5.0	40	154800	nüchtern
	58		96	158	62	96	61	4320	5.6	40	160320	nach 15 „
			102	177	61	116	65	4380	4.8	46	188420	30 „
			103	161	62	99	61	4860	5.2	49	202870	60 „
			—	—	—	—	—	4620	5.8	43	193690	120 „
			96	183	62	121	66	4600	5.2	42	189620	180 „
10	m	3	87	191	80	111	58	5110	5.2	32	281050	nüchtern
	31		89	211	71	140	66	5490	5.4	31	450180	nach 15 „
			95	239	71	168	70	4900	6.0	28	347900	30 „
			90	241	76	165	68	4740	5.2	22	415560	60 „
			—	—	—	—	—	5130	5.8	25	389880	120 „
			82	201	71	130	64	4980	5.6	26	368520	180 „
11	m	5	91	186	61	125	67	4430	6.0	36	189440	nüchtern
	52		91	193	69	124	64	4620	6.6	43	198510	nach 15 „
			95	194	57	137	70	4770	6.2	40	232140	30 „
			95	182	70	113	61	4290	6.8	41	276480	60 „
			—	—	—	—	—	4340	5.8	38	270620	120 „
			91	194	69	125	64	4180	6.0	38	219460	180 „

Tabelle 5: Wirkung von Pancortexinjektion bei Kranken mit Morbus Addison.

Lfd. Nummer	Alter u. Geschl.	ccm Pancortex	Blutzucker mg %	Gesamtcholesterin mg %	Freies Cholesterin mg %	Cholesterin-Ester mg %	Ester %	Erythrozyten in Tausend	Leukozyten in Tausend	Lymphozyten prozentual	Thrombozyten im cmm ganze Zahl	Zeit nach der Injektion
17	m	2	88	164	68	96	60	4730	3.4	32	212580	nüchtern
	53		93	164	75	89	54	5070	6.2	35	253500	nach 15 „
			91	162	55	107	66	5010	4.8	45	301210	30 „
			91	168	61	107	63	4670	5.0	36	387610	60 „
			86	176	67	109	62	—	—	—	—	180 „
18	m	3	85	—	—	—	—	4620	8.4	50	157080	nüchtern
	61		—	—	—	—	—	—	—	—	—	nach 15 „
			115	—	—	—	—	4300	7.6	50	197800	30 „
			96	—	—	—	—	4410	8.6	49	145530	60 „
			89	—	—	—	—	—	—	—	—	180 „
19	w	3	82	—	—	—	—	4420	5.4	29	275200	nüchtern
	32		68	—	—	—	—	4490	5.2	34	280650	nach 15 „
			69	—	—	—	—	4270	5.6	28	305350	30 „
			69	—	—	—	—	5150	5.4	32	260110	60 „
			70	—	—	—	—	4230	5.0	31	219400	180 „

Tabelle 6: Wirkung von Adrenalinjektion bei Stoffwechselgesunden.

Lfd. Nummer	Alter und Geschlecht	mg Adrenalin	Blutzucker mg %	Gesamtcholesterin mg %	Freies Cholesterin mg %	Cholesterin Ester mg %	Ester %	Zeit nach der Injektion
12	m 29	1	91	177	56	121	68	nüchtern
			100	155	58	97	62	nach 15 „
			145	159	58	101	63	30 „
			196	152	59	93	61	60 „
			180	152	56	96	63	180 „
13	m 35	1	98	158	56	102	64	nüchtern
			138	140	61	79	56	nach 15 „
			203	172	55	117	68	30 „
			209	170	58	122	67	60 „
			109	166	56	110	66	180 „
14	m 40	1	94	118	75	43	36	nüchtern
			105	130	54	76	58	nach 15 „
			114	147	58	89	60	30 „
			124	138	52	86	62	60 „
			97	154	48	106	68	180 „
15	m 29	1	84	119	55	64	54	nüchtern
			112	166	55	111	67	nach 15 „
			137	170	51	119	70	30 „
			148	161	52	109	68	60 „
			75	135	58	77	57	180 „
16	m 40	1	110	148	44	104	70	nüchtern
			138	145	55	90	61	nach 15 „
			165	154	51	103	66	30 „
			171	142	47	95	66	60 „
			119	154	48	106	68	180 „

Tabelle 7: Leerversuche.

Lfd. Nummer	Alter und Geschlecht	Blutzucker in mg %	Gesamt-Cholesterin in mg %	Freies Cholesterin in mg %	Cholesterin-Ester in mg %	Ester in %	Erythrozyten in Tausend	Leukozyten in Tausend	Lymphozyten in Prozent	Thrombozyten in cmm ganze Zahl	Zeit
20	m	93	199	63	136	68	4519	6.2	32	380000	nüchtern
	49	93	191	62	129	68	5840	5.2	26	390000	nach 15'
		93	183	60	123	67	4840	7.2	28	340000	30'
		91	197	63	134	68	4390	6.2	32	290000	60'
		88	202	58	144	71	4770	8.2	31	320000	180'
21	m	97	177	55	122	69	5180	7.7	34	210000	nüchtern
	33	104	155	69	86	55	6290	7.3	29	240000	nach 15'
		102	172	55	117	68	4730	6.5	37	220000	30'
		100	155	56	99	64	5700	6.3	25	230000	60'
		100	155	56	99	64	5630	—	33	210000	180'
22	m	78	156	55	101	65					nüchtern
	19	78	154	54	100	65					nach 15'
		78	161	59	102	63					30'
		76	158	59	99	63					60'
		74	156	51	105	67					180'
23	m	89					5090	8.4	26	198400	nüchtern
	33	89					5170	8.4	28	187520	nach 15'
		91					5090	8.0	26	190980	30'
		91					5110	8.2	27	206660	60'
		91					5000	8.2	27	197430	180'

Blutdruck im Leerversuch.

Fall:	20	21	22	23
zu Beginn	118/65	115/70	120/65	125/65
nach 10'	118/70	115/70	105/55	130/70
20'	118/70	110/70	100/60	125/70
30'	115/62	112/70	100/65	125/65
40'	110/65	—	110/65	125/65
50'	115/65	115/70	110/65	120/60
60'	115/65	115/70	105/65	120/65

Aus unseren Leerversuchen (Tabelle 7) geht hervor, daß die Schwankungen im Blutzucker während der Beobachtungszeit über 3 Stunden außerordentlich geringe sind. Rechnet man mit einer durch die Fehler der Methodik bedingten Schwankungsbreite von 5% nach oben und unten vom Ausgangswert, so ist für den größten Teil der Untersuchungen mit Pancortex zu sagen, daß auch hier keine Veränderungen auftreten (Fall 2, 5, 6, 8, 9 und 11). Gelegentlich tritt eine Senkung des Blutzuckers, meistens nach 15 bis 30 Minuten (Fall 1 und 3), oder erst nach 3 Stunden (Fall 4) ein. Zweimal kam es zu einer Steigerung des Blutzuckerwertes (Fall 7 und 10). Die bekannte Hyperglykämie nach Adrenalininjektion wurde regelmäßig von uns gefunden (Tabelle 6, Fall 12—16). Die Blutzuckerschwankungen bei Kranken mit Morbus Addison nach Pancortex sind nicht einheitlich (siehe Tabelle 5). Denn in Fall 17 trat keine Veränderung ein, in Fall 18 eine deutliche Steigerung und in Fall 19 eine Senkung des Blutzuckers. Es fehlen Beobachtungen darüber, ob Veränderungen des Blutzuckers bei Addisonkranken ohne medikamentöse Beeinflussung vorkommen, was an sich bei dem labilen Kohlehydratstoffwechsel der Kranken mit Nebennierenunterfunktion möglich wäre.

Um Klarheit über die Beeinflussung des Blutcholesterins nach Nebennierenrindeninjektion zu bekommen, erscheint es zweckmäßig, von der Höhe des Nüchterncholesterins auszugehen. Deshalb sind in den Tabellen 2 bis 4 die Fälle so zusammengordnet, daß in Tabelle 2 ein niedriger Ausgangswert, in Tabelle 3 ein hoher und in Tabelle 4 ein annähernd normaler Nüchternspiegel vorhanden ist.

Es ergibt sich, daß bei niedrigem Gesamtcholesteringehalt bei Stoffwechselgesunden regelmäßig nach einer Stunde beginnend eine eindeutige Steigerung eintritt. An dieser Zunahme des Gesamtcholesterins sind fast ausschließlich die Cholesterinester beteiligt, so daß bei der Errechnung des prozentualen Esteranteils eine Steigerung sich ergibt. So ist z. B. in Fall 1 das Gesamtcholesterin von 108 auf 167 mg% gestiegen, woran die Ester mit einer Steigerung von 65 auf 119 mg% teilhaben, was einer prozentualen Steigerung von 60 auf 71% entspricht. Im gleichen Sinne verlaufen die Beobachtungen in den Fällen 2 und 3 mit Steigerungen des Gesamtcholesterins von 130 bzw. 149 auf 158 bzw. 188 mg%, ebenfalls wieder mit einer wesentlichen Beteiligung der Cholesterinester. Bei hohem Gesamtcholesterin sinkt 15 Minuten nach der Injektion das Serumcholesterin ab, was deutlich im Gesamtcholesterin zum Ausdruck kommt, so in Fall 4 und 5 von einem Nüchternspiegel von 236 bzw.

237 mg% auf 177 bzw. 170 mg%. Von dieser Abnahme sind ganz wesentlich die Ester betroffen, nur im Falle 5 sinkt auch das freie Cholesterin einwandfrei. Daher kommt die prozentuale Estererniedrigung nur im Falle 4 von 67 auf 54% Estergehalt deutlich zum Ausdruck. In beiden Beobachtungen steigen die Ester nach 3 Stunden wieder an und haben sogar im Falle 5 einen den Ausgangspunkt übersteigenden Wert erreicht. Die Ergebnisse bei annähernd normalem Ausgangswert sind nicht einheitlich. Im Falle 11 sind die Werte während der Beobachtungszeit konstant, sowohl für das Gesamtcholesterin, als auch für seine Fraktionen. Eine deutliche Steigerung zeigt Fall 10 von 191 auf 241 mg% Gesamtcholesterin, wobei die Ester mit einer Zunahme von 111 auf 165 mg% bei Gleichbleiben des freien Cholesterins beteiligt sind. Eine außerhalb der Fehlerbreite liegende Senkung zeigen die Fälle 6 und 7 im Gesamtcholesterin nach 3 Stunden, wobei in Fall 6 ausschließlich die Ester und in Fall 7 auch das freie Cholesterin beteiligt sind. Auch in den Untersuchungen 8 und 9 zeigt sich eine gewisse Tendenz zur Abnahme des Gesamtcholesterins, wiederum mit wesentlicher Beteiligung der Ester. Infolge Schwierigkeiten der Venenpunktion bei Addisonkranken ist es nur einmal gelungen, ausreichende Mengen Blutes für die Cholesterinbestimmungen zu erhalten (Tabelle 5, Fall 17). Eine Beeinflussung des Gesamtcholesterins trat nicht auf. Das Verhältnis des freien Cholesterins zu den Estern ist nach 15 Minuten zugunsten des freien Cholesterins verschoben, ändert sich aber nach 30 Minuten im gegenteiligen Sinne mit einer Esterzunahme. In der weiteren Beobachtungszeit tritt wieder ein Ausgleich dieser Verschiebung ein.

Soweit über 5 Untersuchungen nach Adrenalininjektion etwas ausgesagt werden kann, muß ich mich denjenigen Voruntersuchern auf diesem Gebiete anschließen, die einen einheitlichen Befund nicht erheben konnten. Denn es ergab sich, daß bei normalem Nüchternspiegel einmal eine deutliche, über 3 Stunden andauernde Senkung vorhanden war (Fall 12), während ein anderes Mal (Fall 13) nach 15 Minuten eine Senkung und dann eine deutliche Steigerung in der Folgezeit auftrat. Bemerkenswert erscheint uns auch hier, daß an den Veränderungen ganz wesentlich die Cholesterinester beteiligt sind. Bei deutlich erniedrigtem (Fall 14 und 15) oder nur wenig herabgesetztem (Fall 16) Anfangswert steigt regelmäßig das Gesamtcholesterin ohne vorherige Senkung an, wiederum mit besonderer Beteiligung der Ester. Diese 3 Befunde entsprechen den Unter-

suchungen mit Pancortex bei niedrigem Cholesterinspiegel genau.

Die vollständige Untersuchung des Blutstatus einschließlich der Thrombozytenzählung wurde in 9 Fällen nach Injektion von Pancortex durchgeführt. Wie aus der Zusammenstellung in den Tabellen 2, 3 und 4 ersichtlich, sind verwertbare Schwankungen in der Zahl der Erythrozyten nicht aufgetreten. Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen ist zwar gewissen Veränderungen unterworfen. So fand sich einmal (Fall 6) eine ausgesprochene Leukozytose. Die übrigen Schwankungen nach oben und unten übersteigen in absoluten Werten eine Differenz von 600 bis 800 Zellen im cmm nicht (Fall 2, 7, 8, 9, 10 und 11). In 2 anderen Beobachtungen (Fall 3 und 5) liegen die Veränderungen unterhalb dieser Grenze. Das Differentialblutbild ergab in fast allen Fällen eine gleichsinnige Veränderung. Mit Ausnahme von Fall 10 trat eine deutliche Vermehrung der Lymphozyten auf. Diese beginnt meistens schon nach 15 Minuten und ist nach 3 Stunden abgeklungen. Es handelt sich um eine Vermehrung der kleinen Lymphozyten. Die prozentuale Steigerung beträgt in 5 Fällen von 26—29% Anfangswert bis zu einer Höchststeigerung von 36—39%. Bei den 3 Addisonkranken ist die Zahl der roten Blutkörperchen unverändert geblieben und in 2 Fällen (18 und 19) schwankt die Gesamtzahl der Leukozyten nicht über 800 im cmm. Nur in einem Falle (17) steigt die niedrige Leukozytenzahl von 3400 auf 6200 an. Die relative Lymphozytose ist in 2 Beobachtungen deutlich (Fall 17 und 19), bleibt aber bei 18 aus. Eine Verschiebung der Zahl der eosinophilen Leukozyten fand nicht statt, sondern es handelte sich stets um eine relative Lymphozytose, bei der keine Jugendformen der neutrophilen Zellen auftraten.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, fiel bei der Durchsicht der Blutausstriche kurz nach Beginn der Untersuchungen auf, daß in einem Präparat zahlreiche Blutplättchen nach der Injektion vorhanden waren, die vorher im unbeeinflußten Ausstrich nicht zu sehen waren. Bei den weiteren, besonders auf die Zählung der Thrombozytenzahl nach der Methode von Fonio gerichteten Untersuchungen stellte sich heraus, daß auch zahlenmäßig eine Vermehrung der Thrombozyten vorhanden ist, die die Fehlergrenze der Methode, wie ein Vergleich mit den Leerversuchen zeigt, weit überschreitet. Denn es fand sich in 8 von 9 in dieser Weise untersuchten Fällen eine Vermehrung der Plättchen, die 100 000 meistens erreicht oder sogar übrschreitet. So fanden wir z. B. im Falle 6 eine Steigerung von 266 760 auf 447 360, oder im Falle 8 von 184 000 auf 308 100. Auch

bei verhältnismäßig niedriger Plättchenzahl, wie in den Fällen 2 und 7, ist eine einwandfreie Vermehrung eingetreten. Während der Beobachtungszeit nimmt die Plättchenzahl im allgemeinen wieder ab, doch ist sie bei den Fällen 6, 7, 8, 10 noch nicht wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt. Diese Vermehrung der Thrombozytenzahl war in allen Blutausstrichen mit einer Ausnahme außerordentlich deutlich und sowohl in den gewöhnlich gefärbten Ausstrichpräparaten für die Differentialzählung, als auch in den mit Magnesiumsulfat ausgestrichenen Präparaten stark ins Auge springend. Diese Beobachtungen gehören mit zu den regelmäßigsten Veränderungen, die wir überhaupt in dieser Untersuchungsreihe nachweisen konnten. Nicht so regelmäßig ist die Vermehrung der Zahl der Blutplättchen bei den Addisonkranken eingetreten. Hier sahen wir nur in einem Falle eine eindeutige Steigerung der Thrombozyten, während in den beiden anderen Fällen keine sicheren Veränderungen zu verzeichnen sind.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus der fast konstanten Veränderung der Thrombozytenzahl und den häufigen Schwankungen im Cholesterinspiegel kann gefolgert werden, daß ein Nebennierenrindenextrakt verwendet worden ist, der ganz allgemein gesehen überhaupt in der Beobachtungszeit über 3 Stunden eine Wirkung auf den stoffwechselgesunden Organismus ausübt. Dabei muß es zunächst dahingestellt bleiben, von welcher chemischen Natur der wirksame Stoff ist, oder ob es sich um verschiedene Fraktionen des Nebennierenrindenextrakts handelt, welche hier chemisch voneinander noch nicht getrennt die einzelnen Veränderungen auf verschiedene Organsysteme bewirken.

Das Ausbleiben der Blutdruckreaktion, insbesondere das Fehlen einer Blutdrucksteigerung sowie der ebenmäßige Verlauf der Blutzuckerkurve in den meisten Fällen, wobei nur zweimal eine geringe Steigerung des Blutzuckers eintrat, läßt darauf schließen, daß das Präparat adrenalinfrei ist.

Da unsere Kenntnisse über die Physiologie des Cholesterins im menschlichen Organismus noch sehr geringe sind, kann über die Bedeutung der festgestellten Schwankungen nur mit großer Zurückhaltung etwas ausgesagt werden. Die engsten Beziehungen im Cholesterinstoffwechsel bestehen zur Nebennierenrinde als dem lipoidreichsten Organ des Körpers und zur Leber als einer wesentlichen Ausscheidungsstätte des Cholesterins durch die Galle. Nach den Untersuchungen von Sperry und Buer-

g e r wird das Cholesterin außerdem durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden. Unter den Fraktionen des Cholesterins gilt das freie Cholesterin im chemischen Sinne als die reaktionsfähigste Substanz und wurde deshalb auch bei infektiösen Erkrankungen mit der Bindung von Toxinen in Zusammenhang gbracht (u. a. H a u s m a n n). Die Veresterung des Cholesterins, also die Kuppelung an Fettsäuren, geht nach der Ansicht von T h a n n h a u s e r und S c h a b e r in der Leber vor sich, denn es wurde von ihnen ein veresterndes Ferment in der Leber nachgewiesen. Bei unseren Beobachtungen scheint uns besonders bemerkenswert, daß weniger das freie Cholesterin als die Cholesterinester durch den Nebennierenrindenextrakt beeinflußt werden. Wir haben oben die Zunahme und die Abnahme der Cholesterinester, die ja auch im prozentualen Verhältnis zum Gesamtcholesterin sich ausdrückt, ausführlich beschrieben. Ob diese Einwirkung, insbesondere, da es sich oft um eine Abnahme der Veresterung handelt, ihren Weg über die Leber nimmt, wäre in Parallele zu der Herabsetzung der Cholesterinester bei parenchymatösen Lebererkrankungen, vor allem beim sogenannten Ikterus simplex (s. u. a. S t r o e b e), möglich, wenn auch keineswegs bewiesen. Es wäre somit die Hypothese aufzustellen, daß die Nebennierenrinde über die Leber den Cholesterinstoffwechsel beeinflußt.

Vielleicht können weitere Untersuchungen bei Addisonkranken diese Frage einer Klärung näher führen, die so wenig einheitlichen Ergebnisse über das Verhalten des Serumcholesterins nach Adrenalininjektion scheinen weniger geeignet, durch eine Gegenüberstllung der Wirkung von Mark- und Rindenextrakt Klarheit zu gewinnen.

In Beziehung zu den in der Einleitung angeführten Autoren, die sich bisher mit der Veränderung des Cholesterinspiegels nach Nebennierenrindenextrakt befaßt haben, müssen wir zwar auch sagen, daß nicht in allen Fällen eine gleichsinnige Reaktion eintrat. Auffallend ist jedoch, daß ein niedriger Nüchtern-Cholesterinspiegel häufig steigt und ein hoher gesenkt wird. Als wesentliche Erweiterung der bisherigen Untersuchungen fügen wir die oben beschriebene Veränderung der Cholesterinester hinzu und es erscheint uns ausschlaggebend, auch für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete, daß Methoden zur Cholesterinbestimmung verwendet werden, die in zuverlässiger Weise neben der Bestimmung des Gesamtcholesterins auch die des freien und der Ester gestatten. Das Gleiche scheint uns auch für die Beobachtungen nach Adrenalinjektion

zu gelten, worüber wir uns aber an Hand eines geringen Materials keine endgültige Äußerung gestatten können.

Nebenbei sei noch erwähnt, daß mit der durch Adrenalin hervorgerufenen Hyperglykämie keine regelmäßigen Veränderungen im Blutcholesterin vorhanden sind. Ein antagonistisches Verhalten von Blutzucker und Blutcholesterin, wie Grieshaber nach Hyperglykämie durch Glukosebelastung bei Gesunden und besonders bei Diabetikern beobachtet hat, kommt hier nicht zum Ausdruck, so daß also keine feste Beziehung zwischen Kohlehydrat- und Cholesterinstoffwechsel zu bestehen scheint.

Bezüglich der von uns häufig beobachteten relativen Lymphozytose steht der Nebennierenrindenextrakt in seiner Wirkung dem Adrenalin nahe. Wir stimmen in dieser Beobachtung mit Bernhardt und Simpson überein. Als zweite neue Tatsache haben wir die sehr regelmäßige Zunahme der Blutplättchen gefunden. Damit gehört der Nebennierenrindenextrakt wie Adrenalin und Calcium zu denjenigen Substanzen, welche wahrscheinlich über die Einwirkung auf das Knochenmark eine Ausschwemmung von Thrombozyten in die Blutbahn bei intaktem hämopoetischen Apparat bewirken. Wir hatten Gelegenheit, bei einem Fall von essentieller Thrombopenie diese Beobachtung auch bei stark verminderter Blutplättchenzahl zu verfolgen. Die Zahl der Thrombozyten betrug im Stadium ausgedehnter Hautblutungen 17 000. Nach Injektion von 5 ccm Pancortex ist während einer Beobachtungszeit von 3 Stunden (5 Zählungen) keine ins Gewicht fallende Veränderung der Plättchenzahl eingetreten. Nach diesem einen Fall beurteilt gehört also der Nebennierenrindenextrakt nicht zu denjenigen Substanzen, die bei Thrombopenie eine Plättchenvermehrung hervorrufen können. Es wirkt also nicht in gleicher Weise wie Adrenalin, von dem Schenk und Frank berichten, daß auch bei Thrombopenie ein Plättchenanstieg bewirkt wird.

Zusammenfassung.

Der Nebennierenrindenextrakt „Pancortex" wurde nach intramuskulärer Injektion von 1—5 ccm in seiner Wirkung auf Blutdruck, Blutzucker, Blutcholesterin und Blutzusammensetzung an Menschen untersucht. Dabei ließen sich folgende Befunde erheben:

1. Blutdruck und Blutzucker bleiben unverändert.

2. Es tritt eine relative Lymphozytose und eine Vermehrung der Blutplättchen bei vorher nicht verändertem Blutbild und normaler Plättchenzahl auf. In einem Fall von essen-

tieller Thrombopenie fehlt die Steigerung der Thrombozytenzahl.

3. Die Veränderungen im Cholesterinspiegel bei Stoffwechselgesunden beziehen sich wesentlich auf die Schwankungen im Cholesterinestergehalt, sie scheinen abhängig von der Höhe des Nüchterncholesterinspiegels zu sein.

LITERATUR.

Alpern und Collazo: Z. exp. Med. 35, 288 (1923).
Alessandri: Riforma medica 37, 1095 (1921).
Barcroft: zit. nach Naegeli.
Bauer: Klin. Wchschr. 1922, 1595.
Bauer und Buttu: Z. klin. Med. 100, 601 (1932).
Bauer und Medvej: D. M. W. 1932, Heft 41/42.
Bauer und Skutetzki: Wien. klin. Wchschr. 1913, 830.
Baumann und Holly: Amer. Journ. biol. chem. 55, 457 (1923).
Benhamou und Nouchy: C. r. Soc. Biol. Paris 105, 203 (1930). Journ. Physiol. et Pathol. gén. 28, 73. 29, 7.
Bernhardt und Simpson: Klin. Wcschr. 11, 2069 (1932).
Biedl: Innere Sekretion. Wien. Urban und Schwarzenberg.
Bingel: D. M. W. 1924, zit. nach Zucker.
Billigheimer: Das vegetative Nervensystem in v. Bergmann-Staehelin. Handbuch 5, 1088. D. Arch. f. klin. Med. 136, 1 (1921).
Bittorf: D. Arch. f. klin. Med. 100, 116 (1910).
Britton und Silvette: Amer. Journ. Physiol. 97, 507 (1931).
Buerger: Verhdlgen. der D. Ges. f. Inn. Med. 1931, 186.
Buerger und Winterseel: Z. ges. exp. Med. 66, 459.
Cahn und Steiner: Jb. der Kinderheilk. 99, 44 (1922).
Collazo, Maranon, Roda, Torres: Endokrinologie 13, 166 (1931).
Catel: Mschr. Kinderheilk. 48, 22 (1930).
Dresel: D. M. W. 1919, 955. Erkrankungen des vegetativen Nervensystems in Kraas-Brugsch 10, Teil 3, 149.
Ehrmann und Dinkin: Klinische Pathologie der Nebennieren in Hdb. der inn. Sekr. von M. Hirsch, 1928.
Falta, Newburgh und Nobel: Z. klin. Med. 72, 97 (1911).
Goldzieher: Klin. Wchschr. 7, 1124 (1928).
Grieshaber: Z. klin. Med. 126, 405 (1934).
Grigaut: Le cycle de la Cholestérinémie. Paris. G. Steinheil. 1913.
Guggenheim: Z. klin. Med. 116, 717 (1931).
Hansemann: Berl. klin. Wchschr. 1916.
Hausmann: Hofmeisters Beiträge 1905, 567.
Himmelweit: Z. klin. Med. 107. 803 (1928).
Jakobsohn und Rothschild: Z. klin. Med. 105, 410 (1927).
Joelson und Shorr: Arch. int. Med. 34, 841 (1924).
Kameda: Verhdlgen. der Jap. Ges. f. Inn. Med. 23, 40 (1926).

Karakascheff: Zieglers Beiträge zur path. Anat. 36, 401 (1904). 39, 373 (1906).
Kaufmann und Muhlbock: Biochem Zeitschr. 233, 222 (1913).
Kawaguchi: Biochem. Zeitschr. 221, 241 (1930).
Koehler: Proc. soc. exp. biol. a. med. 28, 989.
Landau und Rothschild: zit. nach Guggenheim.
Loew und Pfeiler: Biochem. Zeitschr. 193, 276 (1928).
Mac Carrison: Proc. Roy. soc. of London 91, 103 (1920).
Mahnert: Z. exp. Med. 42, 442 (1924).
Maranon: Endokrinologie 13, 53 (1933).
Mazzeo: Arch. di Szienze biol. 11, 381.
Messini: zit. nach Kgr. Zentr. Bl. inn. Med. 64.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin. J. Springer.
Neumark: C. r. de la Societé de biologie 104, 1126 (1930).
Randelß und Knudson: Amer. J. biol. chem. 76, 89 (1928). 82, 57 (1929).
Reiß: Endokrinologie 6, 321 (1930).
— Endokrinologie 7, 1 (1930).
— und Herzog: Endokrinologie 10, 401 (1932).
Remesow und Tavastyrna: Z. exp. Med. 76, 419 (1931).
— und Matrossowitsch: Z. exp. Med. 77, 67 und 87 (1931).
— und Sepalowa: Z. exp. Med. 77, 100 (1931).
Rheindorf und Walter: Z. exp. Med. 87, 496 (1933).
Rogoff und Stewart: Amer. Journ. Physiol. 86, 25.
Roloff: Zieglers Beiträge zur path. Anat. 9, 1881.
Rowntree, Greene, Ball, Swingle und Pfiffner: J. Amer. Med. Ass. 97, 1446.
Schenk: Med. Klinik 11, 279 (1920).
Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena Gust. Fischer. 1933.
Schmitz und Kuehnau: Biochem. Zeitschr. 259, 301 (1933).
— und Milbradt: Z. f. d. ges. exp. Med. 68, 393 (1929).
— und Reiß: Biochem. Zeitschr. 183, 328 (1927).
Shiwa: Japanisch, zit. nach Kgr. Z. Bl. inn. Med. 57, 70.
Sperry: J. of biol. chem. 68, 357 (1926). 71, 351 (1927).
Steinitz: Z. exp. Med. 44, 757 (1924).
Stroebe: Klin. Wchschr. 1932, 626.
Swingle und Pfiffner: Amer. Journ. Physiol. 96, 153 und 164.
Thannhauser und Schaber: Klin. Wchschr. 1926, 252.
Tokuno: Japanisch, zit. nach Kgr. Z. Bl. inn. Med. 56, 543. 57, 43.
Tsunashima und Yoshinaka: Japanisch, zit. nach Kgr. Z. Bl. inn. Med. 57, 166.
Tutkewitsch: Arch. exp. Path. 144, 55 (1929).
Verzar und Peter: Pflügers Arch. 208, 659 (1924).
Vazaturo: Japanisch, zit. nach Kgr. Z. Bl. inn. Med. 55, 261.
Wacker und Hueck: Münch. Med. Wchschr. 1913, 2097.
Winkel: D. Arch. klin. Med. zit. nach Zucker.
Zucker: Wien. klin. Wchschr. 1929, 1045.
Zweemer: Endokrinology 15, 382 (1931).

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. F. Stroebe für die liebenswürdige Überlassung der Arbeit und das ihr stets entgegengebrachte Interesse meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Ich, Bernhard Josef Heinrich Hubert Hesse, katholischer Konfession, wurde am 21. Februar 1908 als ältester Sohn des Chirurgen Dr. Franz Hesse zu Wiesbaden geboren. Meine Schulbildung erhielt ich in Köln, wo ich Ostern 1927 das Zeugnis der Reife am Friedrich Wilhelms-Gymnasium bekam. Mein Medizinstudium begann ich in Marburg, Freiburg i. B. und Köln, wo ich im Frühjahr 1930 die ärztliche Vorprüfung beendete. Die klinischen Semester absolvierte ich in Köln, Wien und Berlin. Am 31. Januar 1933 beendete ich die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Universität Berlin